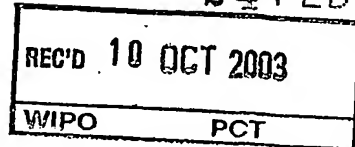


10 / 525709

CT/JP03/10769

26.08.03

24 FEB 2005

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 8月27日
Date of Application:

出願番号 特願2002-246341
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2002-246341]

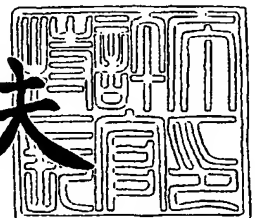
出願人 山之内製薬株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3078507

【書類名】 特許願

【整理番号】 0000003179

【提出日】 平成14年 8月27日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D231/12
A61K 31/4155

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 窪田 浩一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県高萩市大字赤浜字松久保1 6 0 - 2 山之内製薬株式会社内

【氏名】 岩岡 清

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 山口 聡

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 横田 正樹

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 図面 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾール誘導体の結晶

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶。

【請求項 2】 粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})$ 5.94, 9.94, 15.64, 15.88, 18.48, 20.04及び20.76のピークを有する請求項 1 記載の結晶。

【請求項 3】 粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})$ 5.88, 15.50, 17.98, 18.38、19.24及び20.70のピークを有する請求項 1 記載の結晶。

【請求項 4】 粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})$ 17.24のピークを有する請求項 1 記載の結晶。

【請求項 5】 DSC分析で195～198℃に熱吸収ピークを有する請求項 1 記載の結晶。

【請求項 6】 請求項 1 記載の結晶と製薬学的に許容される担体とを含有する固形医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、カルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害剤として有用なピラゾール誘導体の結晶に関する。

【0002】

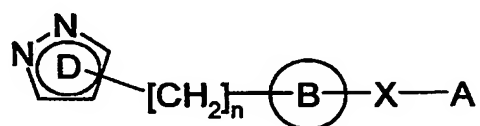
【従来の技術】

カルシウム放出依存性カルシウムチャンネル (Ca^{2+} release activated Ca^{2+} channel; 以下CRACCと略記する; カルシウムストア依存性カルシウムチャンネル (store-dependent Ca^{2+} channel)とも呼ばれる) は、肥満細胞、リンパ球、アストロサイト (J. Biol. Chem., 270, p29-32 (1995)) 等、殆どすべての炎症性細胞に存在することが知られており、サイトカイン産生および脂質メディエーター遊離等に深く関与している事が分かっている (J. Immunol., 155, p285-96 (199

5)及びBr. J. Pharmacol., 144, p598-601 (1995)) ことから、CRACC阻害剤は各種炎症性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、組織損傷、増殖性疾患等の予防又は治療に有用な薬剤となりうることを期待されている。

W099/19303号公報に、平滑筋細胞や神経細胞等の興奮性細胞の細胞内カルシウム調節に関与する膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネル（以下VOCCと略記する）とCRACCとの阻害選択性が高く、IL-2産生阻害活性を有する下記ピラゾール誘導体が報告されている。

【化1】



(式中、Dはハロゲン低級アルキル等で置換されていてもよいピラゾリル、nは0又は1、Bはフェニレン等、Xは $-\text{NR}^1-\text{CR}^2\text{R}^3-$ 等、Aは1個以上の置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリール等をそれぞれ示す)

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドは、当該公報のクレームに含まれるが具体的開示のない新規化合物である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、CRACCを選択的に阻害し、各種炎症性疾患、アレルギー性疾患の予防・治療に有用な新規な医薬を提供することを目的として研究を行った。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、CRACC阻害剤である4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドを結晶として得、意外にも当該化合物の結晶には3種の多形が存在し、更に、いずれの多形結晶も医薬組成物の製造原体として好適であることを見出した。

【0005】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶に関する。本発明の結晶は、医薬の製造原体として使用可能な程度に安定な結晶であればよく、特に下記物性値を有する α 型、 α' 型又は β 型の結晶が好ましい。各結晶はそれぞれ下記の粉末X線回折スペクトル[$2\theta(^{\circ})$]で特徴付けられる。尚、粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

α 型: 5.94, 9.94, 15.64, 15.88, 18.48, 20.04及び20.76。

α' 型: 5.88, 15.50, 17.98, 18.38, 19.24及び20.70。

β 型: 17.24。

また、DSC分析で、 α 型及び α' 型結晶はいずれも約196℃(onset)に熱吸収ピークを有する。 β 型結晶は172～174℃付近に相転位に伴う微小なピークを有し、更に約196℃(onset)に熱吸収ピークを有する。即ち、 α 型、 α' 型及び β 型結晶いずれも195～198℃に熱吸収ピークを有する。

【0006】

α 型、 α' 型及び β 型いずれの結晶も室温下で安定であり、再結晶による高純度化が可能であることから、医薬の製造原体として使用可能であり、特に固形製剤の原体として好適である。 α 型結晶は、トルエン中再結晶を行うことにより得ることができる。また、 α' 型結晶は、2-プロパノールと水との混合溶媒（好ましくは4:3の混合比）を用い、加熱溶解後、放冷して結晶を析出させることにより得ることができる。なお、当該方法により α 型結晶が得られることもある。 β 型結晶は、2-プロパノール溶液に、攪拌下、水（好ましくは2-プロパノールと等量）を加えて結晶を析出させることにより得ることができる。

【0007】

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドはCRACC阻害作用、VOCCとの阻害選択性及びIL-2産生抑制作用に

優れていることから、当該化合物を含有する医薬は、CRACCやIL-2の関与するアレルギー性、炎症性若しくは自己免疫疾患の予防治療剤として有用である。ここで、アレルギー性、炎症性若しくは自己免疫疾患としては、気管支喘息、乾癬、アトピー性皮膚炎を含むアトピー性疾患、クローン病を含む炎症性大腸疾患、消化性潰瘍、腎炎、肝炎、膵炎、膠原病、関節リウマチ、変形性関節炎、移植時の拒絶反応等が包含される。上記疾患への有用性は、W099/19303号公報に記載のCRACC阻害作用及びIL-2産生抑制作用等のin vitroの試験、更に気管支喘息の代表的疾患モデルである抗原誘発気道内好酸球浸潤モデル、マウスコラーゲン関節炎モデル等を用いた各種試験により確認できる。4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドは、W099/19303号公報に記載の方法により製造できる。

【0008】

本発明の4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。特に、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶を製造原体とする経口投与用の錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等、及び非経口投与用の吸入剤、経鼻剤等は安定な固形製剤として有利である。

経口投与のための固形製剤においては、本発明化合物が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

【0009】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、乳糖や澱粉のような賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は複数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な噴霧剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

【0010】

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001 mg/kg乃至10 mg/kg

程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、吸入の場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与する。

【0011】

【実施例】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

粉末X線回折の測定は、定法に従い粉碎した試料とMAC Science社製MXP18TAHF 22を用い、対陰極：銅、管電流：350 mA、管電圧：45 kV、サンプリング間隔：0.020°、走査速度：3.0°/min、波長：1.54056 Å、走査範囲（2θ）：5～40°の条件で行った。

示差走査熱量（DSC）及び熱質量（TG）の測定は、TA Instruments社製DSC2910及びHi-Res TGA 2950を用い、試料量：約5 mg、試料容器：アルミニウムパン（開放、DSC用）及び白金パン（開放、TG用）、加熱速度：10℃/min、測定温度範囲：室温～250℃、雰囲気ガス：乾燥窒素、雰囲気ガス流量：50 ml/minの条件で行った。

【0012】

実施例1

4,6-ジメチルニコチン酸（15.1 g）及びジクロロメタン（150 ml）の混合物に、氷冷下でオキサリルクロリド（8.7 ml）を加え、15～20℃で1時間攪拌した。反応液に、W099/19303号公報に記載の方法に従って製造した4-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル]アニリン（23.59 g）及びジクロロメタン（300 ml）の混合物を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に20%炭酸カリウム水溶液（約200 ml）を加え、有機層を分離した後、水層をジクロロメタン（約50 ml）で抽出した。有機層と抽出液を合わせた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をエタノールと水（2：1）の混合溶媒（270 ml）から再結晶して、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリド（26.70 g）を青白色固体として得た。

FAB-MS(Pos.)：m/z 429[(M+H)⁺]；NMR(DMSO-d₆) δ：2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s

), 7.24 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.8Hz), 7.79 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, s), 10.72 (1H, s)。

【0013】

実施例2 (α 型結晶の製造)

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリド (8.0 g) とトルエン (160 ml) の混合物を、溶液が沸騰するまで加熱した後、室温まで放冷しながら攪拌子にて終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、トルエン (10 ml) で洗浄した後、60℃で終夜減圧乾燥して、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの α 型結晶 (6.52 g) を白色固体として得た。

実施例3 (β 型結晶の製造)

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリド (8.0 g) に2-プロパノール (120 ml) を加え、溶液が沸騰するまで加熱して溶解させた後、室温まで放冷した。その際、結晶の析出は観察されなかった。攪拌翼にて攪拌しながら、溶液に水 (120 ml) を加え、そのまま室温で1時間30分攪拌した。析出した結晶を濾取し、2-プロパノールと水 (1:1) の混合溶媒 (約50 ml) で洗浄した後、60℃で1日間減圧乾燥して、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの β 型結晶 (7.32 g) を白色固体として得た。

【0014】

実施例4 (α' 型結晶の製造)

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリド (1.0 g)、2-プロパノール (20 ml) 及び水 (15 ml) の混合物を、溶液が沸騰するまで加熱した後、室温まで放冷しながら攪拌子にて終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、2-プロパノールと水 (1:1) の混合溶媒 (5 ml) で洗浄した後、70℃で3時間減圧乾燥して、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの α' 型結晶 (0.58 g) を白色固体として得た。

【0015】

【発明の効果】

本発明の4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶、特に α 型、 α' 型及び β 型結晶は安定性に優れ、医薬品の製造原体として有用である。

【0 0 1 6】**【図面の簡単な説明】****【図 1】**

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの α 型結晶の粉末X線回折図。

【図 2】

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの α 型結晶の熱分析図。

【図 3】

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの β 型結晶の粉末X線回折図。

【図 4】

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの β 型結晶の熱分析図。

【図 5】

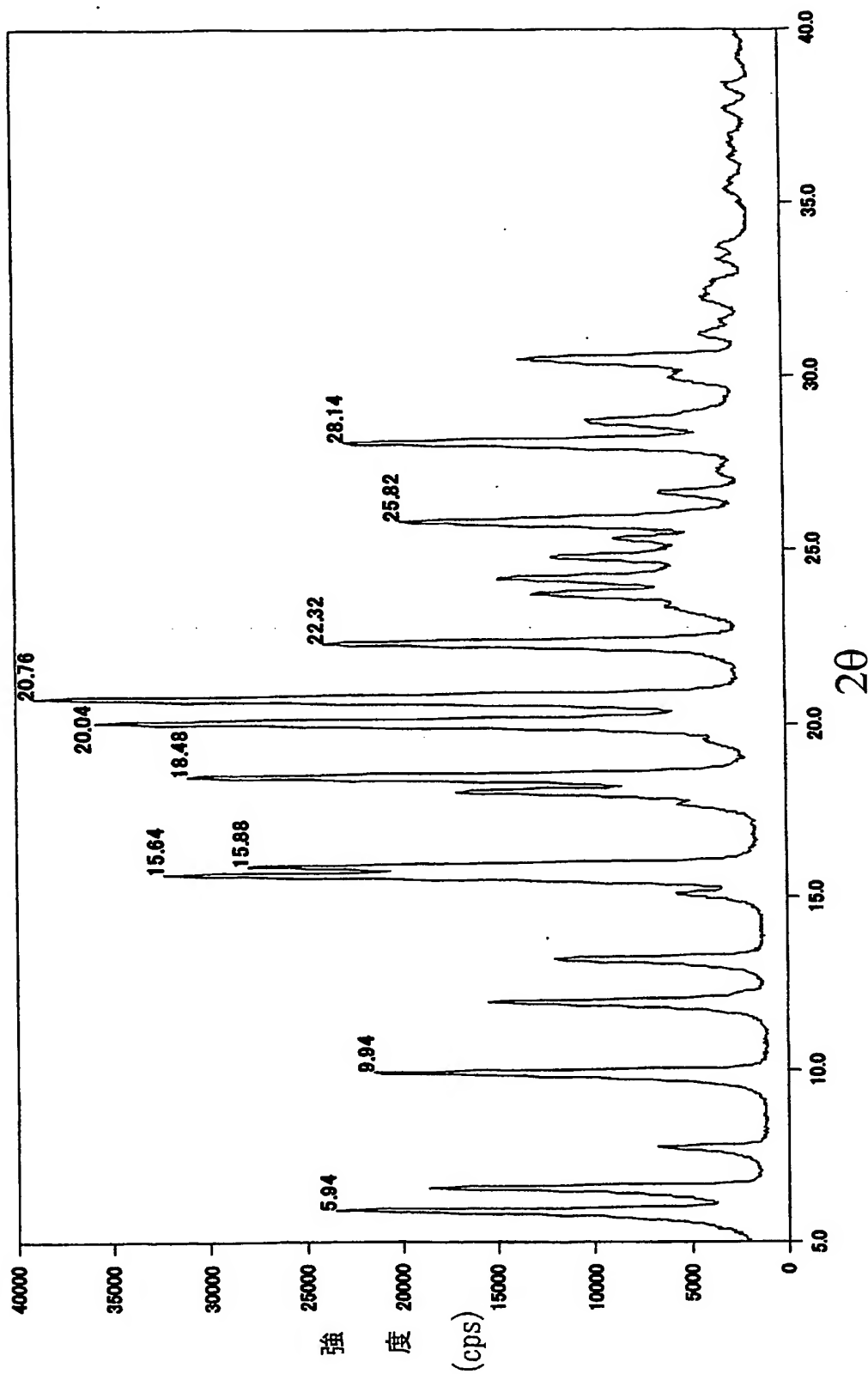
4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの α' 型結晶の粉末X線回折図。

【図 6】

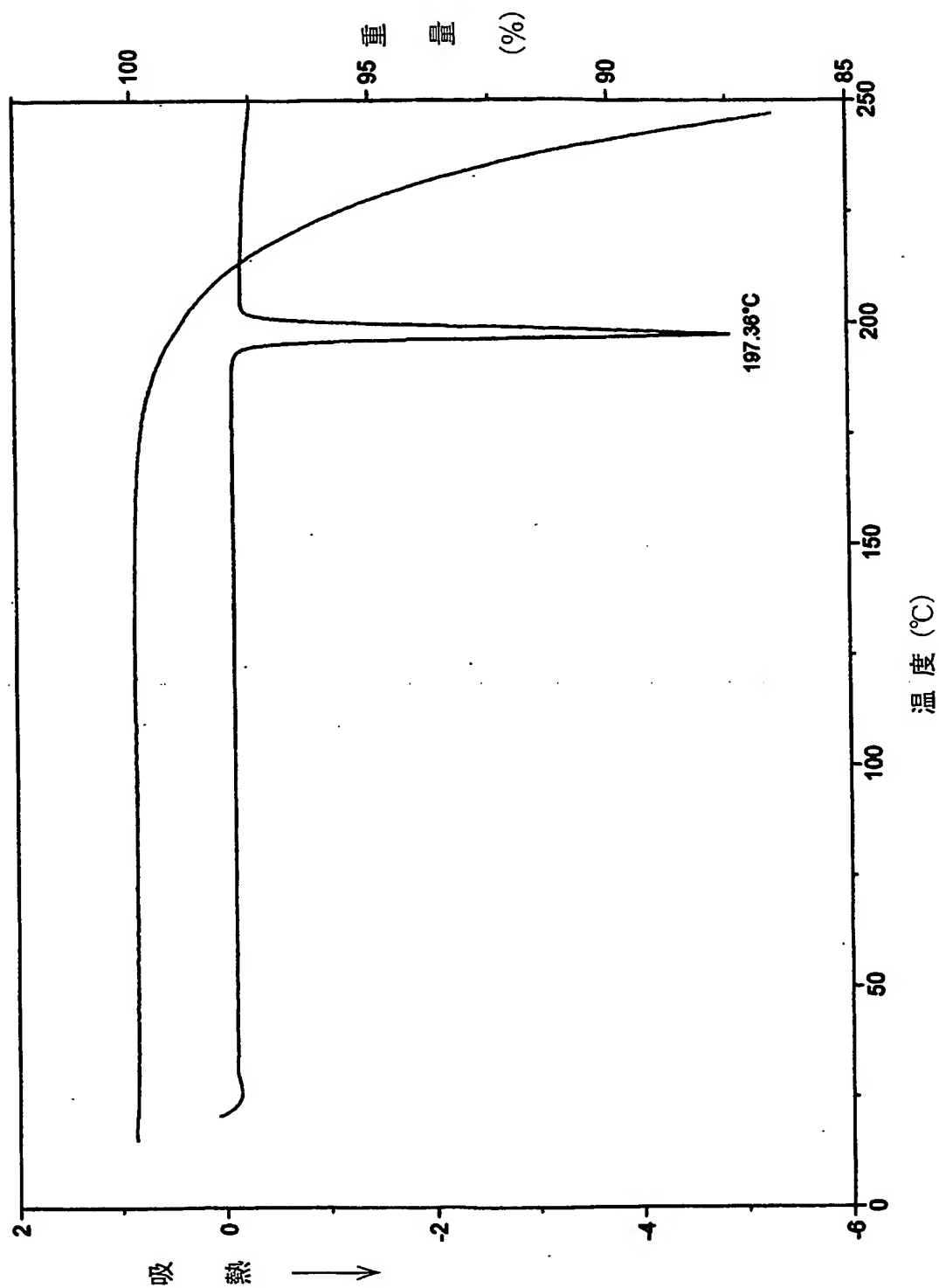
4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの α' 型結晶の熱分析図。

【書類名】 図面

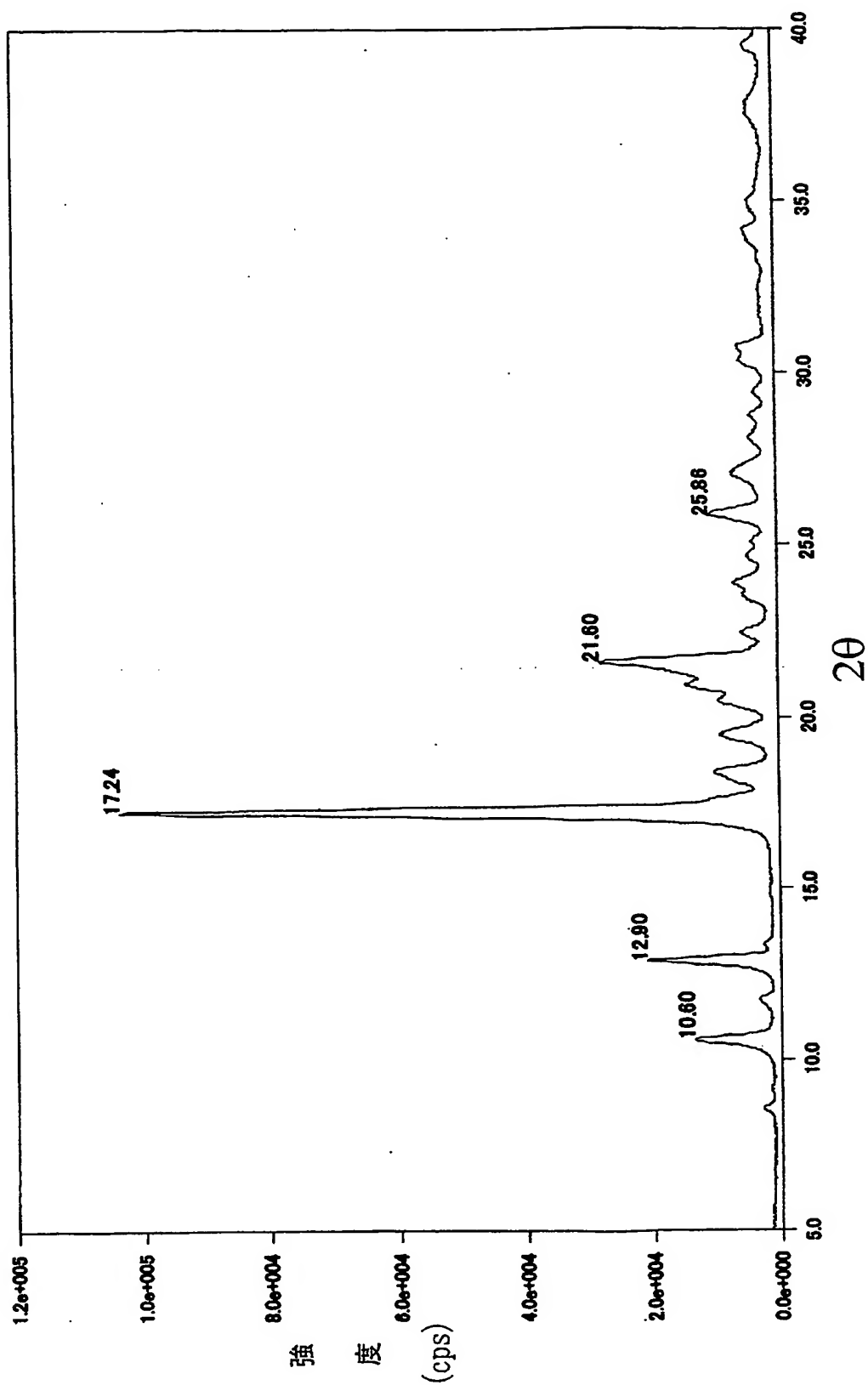
【図 1】



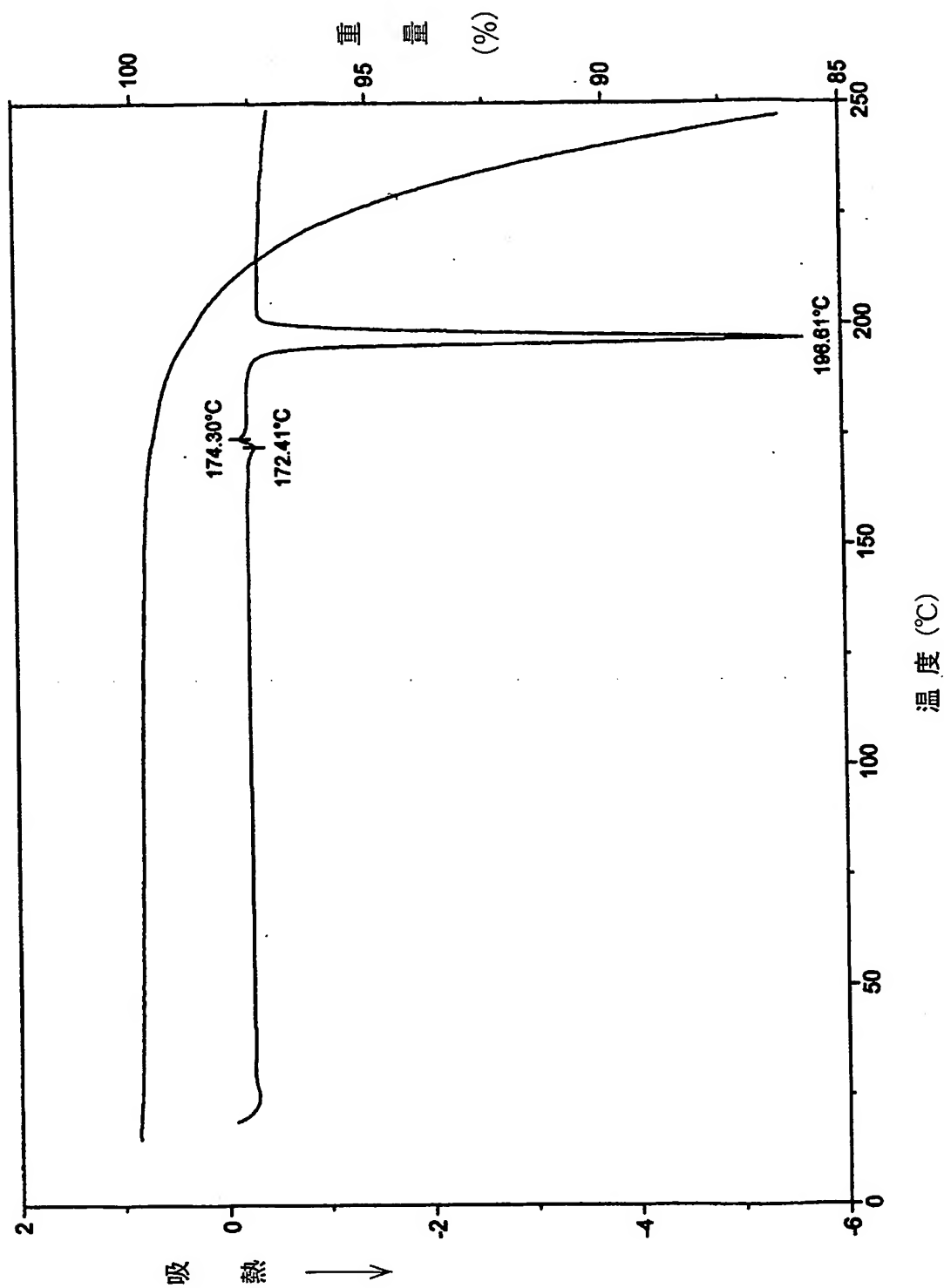
【図 2】



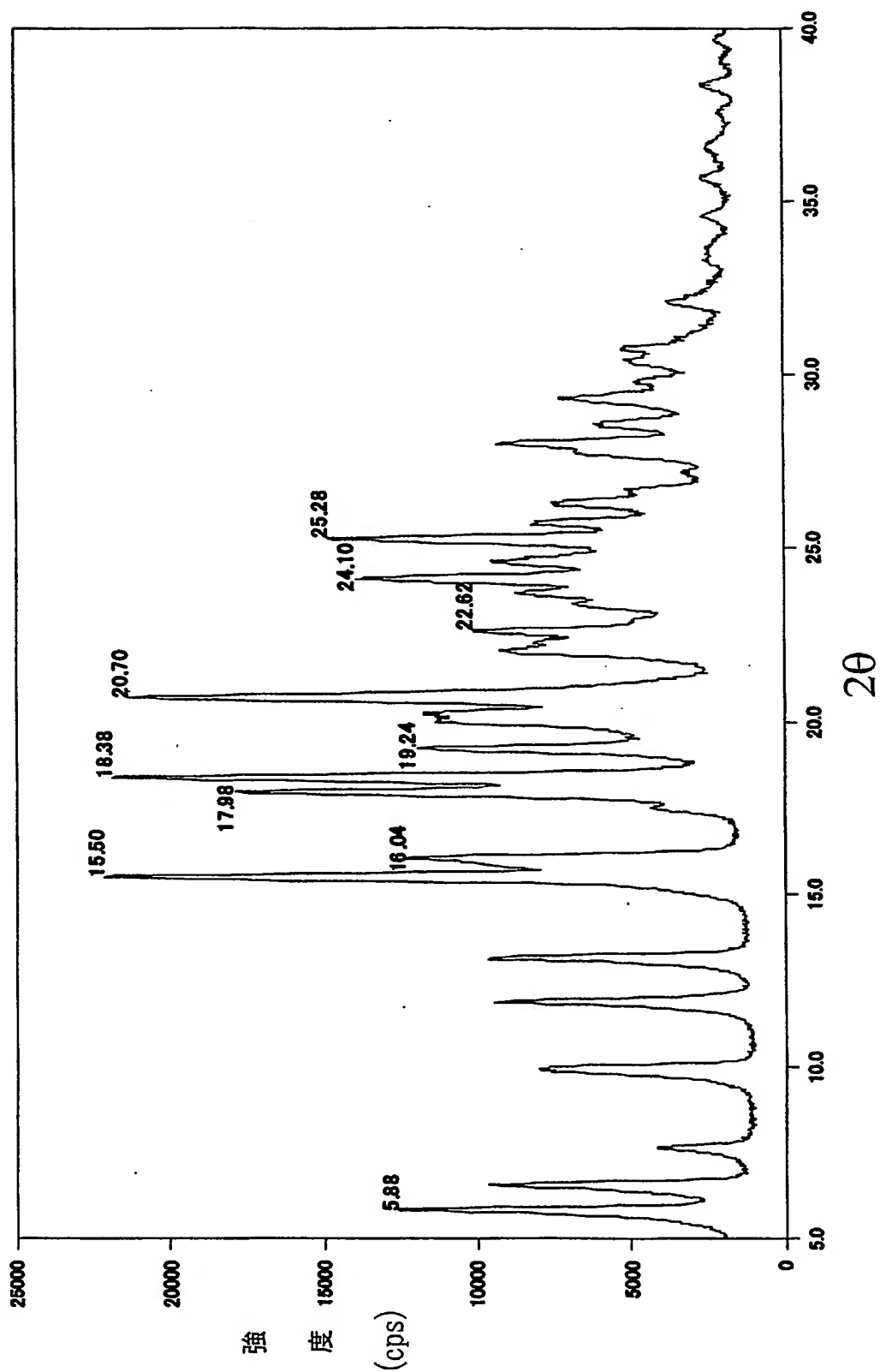
【図 3】



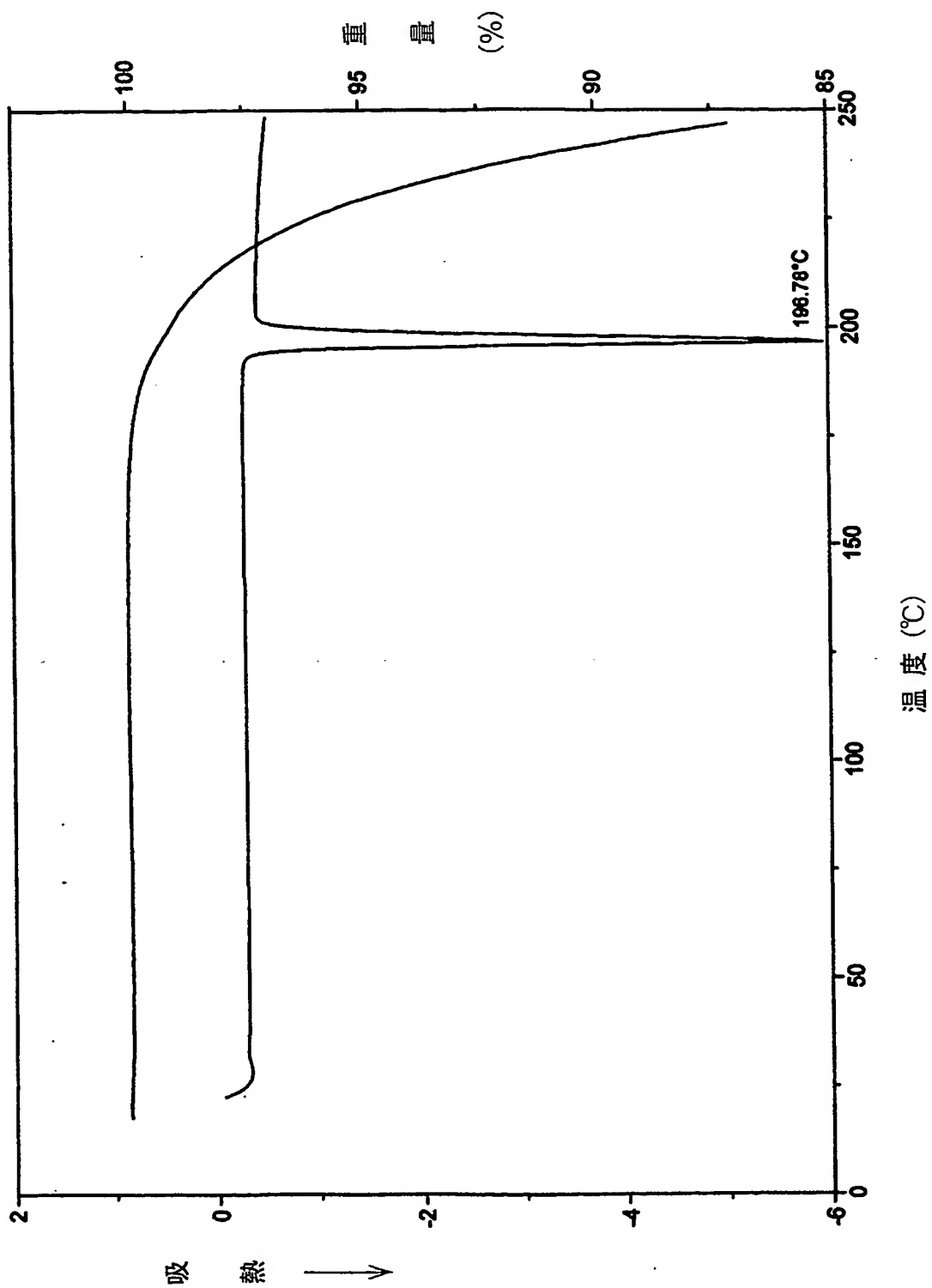
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 各種炎症性疾患、アレルギー性疾患の予防・治療用医薬の原体として有用な化合物の結晶を提供すること。

【解決手段】 カルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害作用及びIL-2 産生抑制作用に優れる 4, 6 - ジメチル - 4' - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ニコチンアニリドの結晶を得、当該化合物には 3 種の結晶多形が存在し、いずれの結晶も医薬組成物の製造原体として好適であることを見出した。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 4 6 3 4 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 6 6 7 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号

氏 名

山之内製薬株式会社